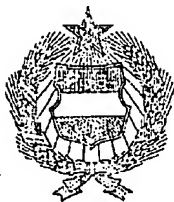


MAGYAR  
NÉPKÜZTARSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

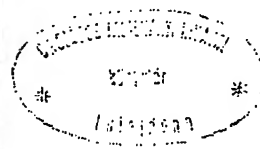
157325

Nemzetközi osztályozás:  
C 07 d<sub>2</sub>

Bejelentés napja: 1968. IX. 18. (RI-347)

Közzététel napja: 1969. X. 22.

Megjelent: 1970. X. 20.



Feltalálók: Benke Béla okl. vegyészmérnök,  
Jäger Sándor okl. vegyészmérnök,  
Dr. Szporny László orvos,  
Dr. Pálos Éva orvos,  
Lenkefi Zoltánné technikus,  
Visky György okl. vegyészmérnök,  
Budapest

Tulajdonos:  
Richter Gedeon  
Vegyészeti Gyár Rt.,  
Budapest

## Eljárás N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására

1

A találmány piperidil-alkánsavamidszármazékok előállítására vonatkozik; közelebbről megjelölve, a találmány tárgya új eljárás az érzékes farmakológiai tulajdonságú vegyületekként ismert N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására.

Ismeretes, hogy egyes N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok nagyhatású fájdalomcsillapítók, amelyek — így elsősorban az N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidil]-propionamid — a sebészeti analgézisben kerülnek alkalmazásra.

E vegyületek előállítására az irodalom P. A. J. Janssen eljárását ismertet (Chem. Abs. 1965. 14635b), amely szerint 1-benzil-4-piperidionból anilinnel vagy valamely magban helyettesített anilinnel a megfelelő N-(1-benzil-4-piperidil)-anilin származékot állítják elő, ezt litiumalumíniumhidriddel N-(1-benzil-4-piperidil)-anilinná redukálják, ez utóbbit a kívánt alkánsav anhidridjével acilezik, a kapott N-(1-benzil-4-piperidil)-alkánsav-anilidet katalitikus hidrogénezéssel debenzilezik és az így nyert N-(4-piperidil)-alkánsav-anilidet valamely  $\beta$ -helyettesített etilhalogéniddel, pl.  $\beta$ -feniletill-kloriddal alkilezik a piperidin gyűrű N-atomján. Ez az öt reakciólépésből álló, bonyolult és eléggé nehézkes eljárás iparilag kényelmetlen műveleteket, pl. litiumalumíniumhidriddel éteres közegben lefolytatott redukációt igényel és vi-

2

szonylag gyenge, a kiinduló benzilpiperidionra számítva 15—20%-os termelési hányadokat ad.

A találmány az ilyen vegyületek ismert előállítási eljárásának e hátrányait kiküszöbölve, az említett vegyületek sokkal egyszerűbb, ipari megvalósítás szempontjából jóval előnyösebb módon, nagyobb termelési hányadokkal történő előállítását teszi lehetővé.

Azt találtuk, hogy a csatolt rajz szerinti (I) általános képletnek megfelelő N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok — e kép-

$R_1$  alkil-, cikloalkil- vagy fenil-csoportot,

15  $R_2$  alkil-, anilil-, fenil-, alkilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,

$R_3$  alkilcsoportot képvisel —

egyszerű és előnyös eljárással állíthatók elő oly módon, hogy valamely a csatolt rajz szerinti (II) általános képletnek megfelelő 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidion —  $R_1$  jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállítani kívánt (I) képletű vegyület  $R_2$  csoportját tartalmazó  $R_2-NH_2$  általános képletű primér aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-amint — ahol  $R_1$  és  $R_2$  jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémmel a

megfelelő (IV) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminná redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogeniddal a kívánt (I) általános képletű végtermékké acilezzük.

A fenti reakciósorozat első lépése, a (II) általános képletű 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidonnak a primér aminnal való reagáltatása célszerűen apoláros szerves oldószerben, savas katalizátor jelenlétében folytatható le; a reakció néhány órai forralás alatt simán és igen jó hozammal megy végbe. A kapott (III) általános képletű piperidilén-vegyület közvetlenül az apoláros oldószert tartalmazó reakcióközegben redukálható alkálifém, pl. fémnátrium és alkohol, pl. etanol hozzáadása útján. Az így keletkezett (IV) általános képletű piperidil-amin-származék acilezése önmagában ismert módon, a szekundér aminok N-acilezésének szokásos reakciókörülményei között kerül lefolytatásra. Az eljárás első két lépésének, a piperidon-származék aminnal való reagáltatásának és a piperidilén-vegyület redukálásának együttes hozama a kiinduló piperidontra számítva 55–70%, míg a harmadik, acilezési reakció 85–90%-os teljesítményű hánnyal adja a kívánt végterméket; tehát míg a fent idézett ismert eljárással, a kiinduló piperidinvegyületre számítva legfeljebb 15–20%-os összhozam volt elérhető, addig a találmányunk szerinti eljárás ugyancsak a kiinduló piperidonszármazékokra számítva 47–53% összhozammal adja a kívánt végterméket.

A találmány szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek ismert előállítás módjától tehát elsősorban abban különbözik, hogy kiindulóanyagként 1-benzil-4-piperidon helyett 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidont reagáltatunk az  $R_1-NH_2$  primér aminnal; ennek következtében nincsen szükség a közbelső termék katalitikus hidrogénezés útján történő debenzilezésére és az ezt követő alkilezésre a szintézis végén, mert a találmány szerinti kapott közbelső termék a piperidingyűrű nitrogénatomján már tartalmazza a végtermék kívánt  $\beta$ -helyettesített etilcsoportját.

A találmány szerinti eljárásban közbelső termékként keletkező (IV) általános képletű vegyületek általában új, az irodalomban le nem írt termékek; ugyancsak újak (az alábbi táblázatban 6. sz. alatt említett vegyület kivételével) az általunk előállított és csatolt rajz szerinti (V) általános képlettel — ahol  $R_1$  és  $R_2$ ,  $R_3$  a táblázatban megadott jelentésűek — jellemezhető ilyen vegyületek. Mindezek a vegyületek, amelyeknek a fizikai állandóit és elemzési adatait az alábbi táblázatban foglaltuk össze, az alább közölt példákban ismertetett eljárással állíthatók elő, a kívánt helyettesítőknél megfelelő kiindulóanyagokból.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati kivitelezési módjait közelebbről az alábbi példák szemléltetik.

#### 1. példa:

81,0 g 1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidont 30,6 g anilint, 0,1 g p-toluolszulfonsavat 600 ml xilolban 3 óráig forralunk. A reakció során keletkezett vizet vízléválasztó feltétellel leválasztjuk. A kapott N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidilén] anilin oldatát 30 °C-ra lehűtjük és 55 g fémnátriumot tartalmazó 400 ml toluolhoz öntjük. Keverés közben 2 óra alatt 300 ml etanolt csepegtetünk az elegyhez oly ütemben, hogy a hőmérséklet 60 °C legyen. Ezután a fém-nátrium teljes oldódásáig forraljuk, majd 30 °C-ra visszahűtjük és 140 g jégecetet csepegtetünk be. A keletkezőt Na-acetátot 300 ml vízzel feloldjuk, a szerves fázist elválasztjuk és 2x300 ml vízzel extraháljuk. Káliumkarbonáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot 70 ml etanollal átkristályosítjuk. Nyeredék 55 g N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidil] anilin. Olvadáspontja 99 °C, termelés az 1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidontra vonatkoztatva 65,5%.

A bázisból képzett dihidroklorid olvadáspontja 193 °C, tisztasága jégecetes perklórsavval titrálva 99,5%. A kapott 55 g N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidil] anilint 30,6 g propionsavanhidriddel és 330 ml toluollal 7 óráig forraljuk, 20–25 °C-ra visszahűtjük, majd 11,7 g NaOH 130 ml vízes oldatával extraháljuk. A szerves fázist 100 ml vízzel mossuk, majd káliumkarbonáttal szárítjuk és vákuumban oldószermentesítjük. Az olajos maradékot 330 ml petroléterben forralással oldjuk, aktívszénrel derítjük és 0 °C alá lehűtjük. A kivált kristályokat szűrjük, szárítjuk. Nyeredék 59 g N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidil] propionanilid. Olvadáspont 84–85 °C, tisztaság jégecetes perklórsavval titrálva 100%, termelés az N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidil] anilinre vonatkoztatva 90%.

#### 2. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy 24,1 g ecetsavanhidridet használunk. Nyeredék 59,4 g N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidil] acetanilid. Olvadáspont 96–97 °C, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,6%, termelés az N-[1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidil] anilinre vonatkoztatva 87%.

#### 3. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az 1-( $\beta$ -feniletül)-4-piperidon helyett 46,5 g 1-(n-butil)-4-piperidont vettünk. A redukció után kapott nyers N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinból 300 ml absz. éteres oldatban, sósavgáz bevezetéssel sósavas só kepeztünk. Nyeredék 61,3 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin-hidroklorid, olvadáspontja 211 °C, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,6%, termelés az 1-(n-butil)-4-piperidontra vonatkoztatva 67%. A kapott 61,3 g sósavas só 300 ml 60–70 °C-os vízzel készült oldatát 10%-os nátrionlúgosoldattal pH 8–9 értékre lúgosítottuk,

Táblázat

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Op. C° (k) Bázis 2HCl	Összagképlet	C%		H%		N%		O	
					Sz	T	Sz	T	Sz	T	Sz	T
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	H—	99—100 198°	C <sub>10</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	81,41	81,60	8,61	8,72	9,93	10,11		
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — 2CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> —H <sub>4</sub> —	H—	63 247	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub>	81,60	81,53	8,90	9,99	9,50	9,57		
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — 4CH <sub>3</sub> —C <sub>6</sub> —H <sub>4</sub> —	H—	59—60 236— 237	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub>	81,60	81,42	8,90	9,65	9,50	9,63		
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — 2CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	H—	olaj 203	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	77,43	77,51	8,39	8,47	9,02	9,16	5,15	5,32
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — 4CH <sub>3</sub> O—C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> —	H—	94—96 217— 220	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	77,43	77,52	8,39	8,42	9,02	9,06	5,15	5,38
6	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — —CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H—	25—30 324 szubl.	C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub>	81,76	81,57	9,15	9,21	9,09	9,18		
7	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	H—	olaj 295 szubl.	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub>	78,40	73,32	10,33	10,96	10,77	10,92		
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	H—	45—46 211	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub>	77,40	77,53	10,40	10,52	10,20	10,35		
9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — (ciklo- hexil)	H—	97 222	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	79,60	79,48	10,56	10,78	9,84	9,95		
10	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{O} \parallel$ —C—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	olaj 180— 183	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O	79,10	79,02	8,83	8,98	7,69	7,79	4,39	4,11
11	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> — C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> —	$\text{O} \parallel$ —C—CH <sub>2</sub> —CH <sub>3</sub>	olaj 214	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O	75,00	75,11	9,76	9,88	9,70	9,85	5,54	5,72

157325

6

+5 C°-ra visszahűtve 1—2 órai állás után a kivált olajos bázis megszilárdul. A vizes anyalúgtól megszűntük, szárítottuk. Nyeredék 44,1 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin, olvadáspont 45—46 C°, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,2%, termelés N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilin dihidrokloridra vonatkoztatva 95%. A kapott 44,1 g bázist az 1. példában ismertetett módon acilezzük, azzal az eltéréssel, hogy 29,5 g propionsavanhidridet alkalmaztunk. A toluolos oldat bepárlásával kapott olajos terméket 500 ml absz. éterben oldottuk, sósavas etilalkohollal söt képeztünk, a kivált kristályokat szűrtük, szárítottuk. Nyeredék 57,7 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. A nyers sósavas söt 150 ml forró etanolban oldottuk, oldódás után 350 ml forró diizopropiléterrel elegyítettük és az elegyből kristályosítottuk. Nyeredék 46,2 g N-[1-(n-butil)-4-piperidil] propionamid-HCl. Tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,6%, olvadáspont 214 C°, termelés az N-[1-(n-butil)-4-piperidil] anilinnre vonatkoztatva 72%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

#### 4. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidilén] anilin redukciójához etilalkohol helyett 400 ml izopropanolt vettünk. Nyeredék 53 g N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidil] anilin. Olvadáspont 98 C°, tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,0%, termelés az 1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidonra vonatkoztatva 63,1%.

#### 5. példa:

Az 1. példa szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy az N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidilén] amin származék képzéséhez anilin helyett 30 g n-butilamint vettünk, 3 óráig visszafolyó hűtő alatt forraltuk, majd vízleválasztó feltétellel a reakcióban keletkező vizet kidesztáltuk. A redukció eredményeképpen kapott bázis olaj, melyből a dihidroklorid söt a 3. példa szerint nyertük ki. Nyeredék 56,0 g N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidil] n-butilamin dihidroklorid. 295 C°-on szublimál. Tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 99,7%, termelés az 1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidonra vonatkoztatva 56,0%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj. A bázisfelszabadítást és az acilezést a 3. példa szerint végeztük, azzal az eltéréssel, hogy egy nagyságrenddel kevesebb anyagot használtunk, 4,95 g N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidil] n-butilamin bázist és 2,96 g propionsav-

anhidridet vettünk, a nyers sósavas só átkristályosítását 15 ml acetontól végeztük. Nyeredék 6,7 g N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidil] n-butilpropionamid-HCl. Tisztaság jégecetes közegben perklórsavval titrálva 100%, olvadáspont 191—192 C°, termelés az N-[1-( $\beta$ -feniletill)-4-piperidil] n-butilaminra vonatkoztatva 85%.

A sósavas sóból felszabadított bázis szobahőfokon olaj.

#### Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-alkánsavamidok előállítására — e képletben

R<sub>1</sub> alkil-, cikloalkil- vagy fenil-csoportot,  
R<sub>2</sub> alkil-, aralkil-, fenil-, alkilfenil- vagy alkoxifenil-csoportot,  
R<sub>3</sub> alkilcsoportot képvisel —

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű 1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidont — ahol R<sub>1</sub> jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — valamely az előállítani kívánt (I) képletű vegyület R<sub>2</sub> csoportját tartalmazó R<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> általános képletű primér aminnal reagáltatjuk, a kapott (III) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidilén]-amint — ahol R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése megegyezik a fenti meghatározás szerintivel — alkoholos közegben alkálifémme a megfelelő (IV) általános képletű N-[1-( $\beta$ -helyettesített etil)-4-piperidil]-aminná redukáljuk és ezt valamely szerves savanhidriddel vagy savhalogeniddel a kívánt (I) általános képletű végtermékké acilezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az 1-( $\beta$ -szubsztituált etil)-4-piperidon és primér amina reakcióját toluolos vagy xilolos közegben p-toluolszulfonsav katalizátor jelenlétében forralva végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-( $\beta$ -szubsztituált etil)-4-piperidilén] amin származékot közvetlenül annak előállítási reakcióelegyében redukáljuk.

4. Az 1—3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja azzal jellemezve, hogy a redukcióhoz alkálifémként nátriumot, alkoholként pedig etilalkoholt használunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az N-[1-( $\beta$ -szubsztituált etil)-4-piperidilén] amin származékot toluolos közegben alkánsavanhidriddel forralva acilezzük.

1 rajz, 5 képlet

